

IMMUNOLOGICAL AGGLUTINATION REAGENT AND PRODUCTION THEREOF

Patent number: JP3084461
Publication date: 1991-04-10
Inventor: TAJIMA MASAKAZU; others: 04
Applicant: GREEN CROSS CORP:THE; others: 03
Classification:
- **international:** G01N33/543
- **european:**
Application number: JP19890222447 19890828
Priority number(s):

Abstract of JP3084461

PURPOSE: To improve the preservable stability of the above reagent by consisting the reagent of insoluble artificial carrier particles sensitized with an antigen or antibody, incorporating at least one kind of the compd. selected from albumin and dextran as a stabilizer therein and freeze-drying the same.
CONSTITUTION: Inorg. compd./dye composite particles having 1.2 to 2.0μm grain size and 1.2 to 2.0sp.gr. are preferable as the insoluble artificial carrier particles. Customary methods of physically adsorbing the antigen or antibody to the carrier particles, etc., are used for the sensitization of the antigen or antibody to the carrier particles. The albumins derived from man and bovine are more preferable as albumin to be used as the stabilizer. Dextrans of various mol.wt. are usable as the dextran if these dextrans are soluble in water. The content of the albumin and dextran is specified to about 3 to 20pts.wt. total of both per 5pts.wt. insoluble artificial carrier particles. The freeze-drying of the suspension of the immune material sensitized carrier particles added with the above- mentioned stabilizer is executed by the customary method.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

⑫公開特許公報(A) 平3-84461

⑬Int.Cl.⁵
G 01 N 33/543識別記号
F K
庁内整理番号
7906-2G
7906-2G

⑭公開 平成3年(1991)4月10日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全8頁)

⑮発明の名称 免疫学的凝集反応試薬及びその製法

⑯特 願 平1-222447

⑰出 願 平1(1989)8月28日

⑱発明者 田島 政和	京都府福知山市長田野町2丁目11番地 株式会社ミドリ十字オサダノ工場内
⑲発明者 福山 和美	大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内
⑳発明者 門脇 篤	京都府福知山市長田野町2丁目11番地 株式会社ミドリ十字オサダノ工場内
㉑出願人 株式会社ミドリ十字	大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
㉒出願人 徳山曹達株式会社	山口県徳山市御影町1番1号
㉓出願人 国際試薬株式会社	兵庫県神戸市中央区浜辺通2丁目1番30号
㉔代理人 弁理士 廣瀬 孝美	

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

免疫学的凝集反応試薬及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. 抗原又は抗体を感作させた不溶性人工担体粒子からなり、安定化剤としてアルブミン及びデキストランより選ばれた少なくとも一種の化合物を含むと共に凍結乾燥されていることを特徴とする免疫学的凝集反応試薬。
2. 追加的に、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及びアミノ酸からなる群より選ばれた少なくとも一種の化合物を含む請求項1記載の免疫学的凝集反応試薬。
3. 抗原又は抗体を感作させた不溶性人工担体粒子の懸濁液と、アルブミン及びデキストランより選ばれた少なくとも一種の化合物とを混合した後、凍結乾燥することを特徴とする免疫学的凝集反応試薬の製法。
4. アルブミン及びデキストランより選ばれた少なくとも一種の化合物と共にマンニトール、

ソルビトール、イノシトール、クエン酸及びアミノ酸からなる群より選ばれた少なくとも一種の化合物を用いる請求項3記載の免疫学的凝集反応試薬の製法。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は免疫学的凝集反応試薬及びその製法に関する。さらに詳細には、抗原又は抗体が感作された不溶性人工担体粒子からなる免疫学的凝集反応試薬の凍結乾燥製剤及びその製法に関する。

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

臨床検査、医薬品製造等の分野において、間接凝集反応試験法、凝集反応抑制試験法等の抗原-抗体反応を用いた免疫学的凝集反応試験法により、血清、血液製剤等の検体中に含まれる抗原、抗体等を測定することが行われている。最も一般的である間接凝集反応試験法は、希釈用液で適宜希釈された検体に、抗原又は抗体を適當な大きさの不溶性担体粒子に結合又は吸着させた感作担体粒子を添加し、上記抗原又は抗体にそれぞれ対応する

抗体又は抗原が検体中に存在すると感作担体粒子が凝集する反応を利用して、検体中の抗体又は抗原を測定する方法であり、例えば、精製した抗原や遺伝子操作により取得した抗原を不溶性担体粒子に感作して得られる抗原感作担体粒子を検体と適切な条件下で混合した時の凝集反応の有無により検体中に抗体が存在しているか否かを判定でき、また陽性コントロールと対比することにより検体中の抗体量を半定量することができる。同様に、精製したポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体を不溶性担体粒子に感作させて抗体感作担体粒子を調製すれば、検体中の抗原を測定することができる。

免疫学的凝集反応試験法は、特殊の装置を必要とせず、また操作が簡便であり、短時間で測定が終了し、大量の検体を迅速に処理することができるという利点を有するので広く用いられている。

免疫学的凝集反応は水性媒体中で行われるので、抗原又は抗体が感作された不溶性担体粒子は水性媒体中に懸濁した状態で使用されるが、水性媒体

に懸濁された感作担体粒子は冷所（例えば、2～8℃）に保存されても1ヶ月頃から、非特異凝集が生じやすくなり又感度の低下が認められる。特に、高感度を維持して測定することが必要とされるウイルス疾患（例えば、B型肝炎、エイズ、ヒトT細胞白血病等）の抗原や抗体を測定する場合等においては可能な限り高感度且つ高精度での測定が要求されるが、懸濁状態で保存された感作担体粒子を使用した場合には、感度の低下等から測定結果の信頼性に欠けるという問題がある。

かかる問題を解消し、長期間の保存安定性を維持するため、通常、感作担体粒子懸濁液を凍結乾燥して凍結乾燥剤とすることが行われる。しかし、凍結乾燥された感作担体粒子と凍結乾燥前の感作担体粒子とを比較すると、凍結乾燥された感作担体粒子は感度、特異性、判定像の明瞭性等が著しく劣り、極端な場合には測定に使用できなくなることもある。

本発明は上記従来技術の課題を解決するために創案されたもので、本発明者らが保存性に優れた

免疫学的凝集反応試薬の研究を種々重ねた結果、感作担体粒子懸濁液に特定の安定化剤を添加することにより、凍結乾燥時の安定性が改善されると共に保存安定性が著しく向上することを見出して完成した。すなわち、本発明は、感度、特異性、判定像の明瞭性等の要求される諸性能を長期間維持できる免疫学的凝集反応試薬の凍結乾燥剤及びその製法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決すべくなされた本発明の免疫学的凝集反応試薬は、抗原又は抗体を感作させた不溶性人工担体粒子からなり、安定化剤としてアルブミン及びデキストランより選ばれた少なくとも一種の化合物を含むと共に凍結乾燥されていることを特徴とするものである。さらに、上記の免疫学的凝集反応試薬は、追加的にマンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及びアミノ酸からなる群より選ばれた少なくとも一種の化合物を含んでいてもよく、かかる化合物を含有することにより保存安定性（特に、高温時）を一層

向上させることができる。

また、本発明の免疫学的凝集反応試薬の製法は上記免疫学的凝集反応試薬の製法であって、抗原又は抗体を感作させた不溶性人工担体粒子の懸濁液に、アルブミン及びデキストランより選ばれた少なくとも一種の化合物を添加した後、凍結乾燥することを特徴とするものであり、さらに本製法においては、上記と同様な理由に基づき、アルブミン及び／又はデキストランと共にマンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及びアミノ酸からなる群より選ばれた少なくとも一種の化合物を添加してもよい。

上記構成からなる本発明において用いられる不溶性人工担体粒子としては、従来から免疫学的凝集反応の不溶性人工担体粒子として使用されているものが何れも使用することができ、例えば、ポリスチレンラテックス、ゼラチン粒子、エポキシ樹脂粒子、セルロース粒子、カオリン粒子、炭末等が挙げられ、好ましくは無機化合物／染料複合体粒子（例えば、特開昭63-184056号公

報参照)が挙げられる。これらの不溶性人工担体粒子の粒径としては0.5~5μm程度、好ましくは1.2~2.0μm程度、比重としては1~2.5程度、好ましくは1.2~2.0程度のものが例示される。

上記の不溶性人工担体粒子への抗原又は抗体の感作は慣用の方法より行うことができ、例えば、該担体粒子に物理的に吸着させる方法、グルタルアルデヒド、トリレンジイソシアネート等のカップリング剤を用いて化学的に結合させる方法等が挙げられる。抗原又は抗体が感作された不溶性人工担体粒子は、非特異的結合を防止するため、抗原又は抗体が未反応の粒子表面をプロッキング剤(例えば、脱脂粉乳、ウシ血清アルブミン、動物血清、ゼラチン及びその加水分解物、カゼイン及びその加水分解物、デキストラン、ポリエチレングリコール等)で処理してもよい。

本発明で安定化剤として用いられるアルブミンの由来は特に限定されず、例えば、ヒト、ウシ、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ヤギ由來のアルブミンが

問題はないが、20重量部まで十分な効果を奏するので、それを越える量は格別必要としない。

また、アルブミン及び/又はデキストランと共に安定化剤として用いられるマンニトール、ソルビトール、イノシトール及びアミノ酸の本発明凝集反応試薬中の含量は、免疫物質感作担体粒子5重量部当り、それぞれ1~20重量部程度とされ、またクエン酸塩の含量は1~50重量部(クエン酸に換算して)程度とされる。なお、クエン酸塩としては、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウムなどのクエン酸アルカリ金属塩、クエン酸アンモニウム等が挙げられる。また、アミノ酸としては種々のアミノ酸が使用し得るが、好ましくは塩基性アミノ酸が用いられ、例えば、アルギニン、リジン、アスパラギン等が挙げられる。

本発明の免疫学的凝集反応試薬は、例えば、免疫物質感作担体粒子を適当な水性溶媒中に懸濁させた後、アルブミン及び/又はデキストランを所定量添加し、さらに必要に応じて、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及び/又

上げられ、好ましくはヒト又はウシ由來のアルブミンが用いられる。これらのアルブミンは加熱処理されたものが好ましく、例えば、60℃で1時間加熱されたアルブミン(以下、熱処理アルブミンという)が用いられる。加熱処理をすることにより凝集時の判定像が明瞭になるという効果を奏する。

また、デキストランとしては、水溶性のものであれば、種々の分子量のものが何れも使用することができる。

本発明にかかる凝集反応試薬中のアルブミン及びデキストランの含有量としては、抗原又は抗体が感作した不溶性人工担体粒子(以下、免疫物質感作担体粒子という)5重量部当り、両者の合計量が3~20重量部程度とされる。アルブミン及びデキストランの合計含量が3重量部未満であると、凍結乾燥時における安定性が十分に確保できず、凍結乾燥後の免疫物質感作担体粒子は感度、特異性、判定像の明瞭性の低下を生ずるおそれがあり、また合計含量が20重量部を超えて特に

はアミノ酸を所定量添加し、次いで凍結乾燥することにより得られる。

上記の方法において、免疫物質感作担体粒子を懸濁させる水性溶媒としては適宜な水性溶媒が使用されるが、通常、pH5~9、より好ましくはpH6~8の緩衝液、例えば、リン酸緩衝液、食塩加リン酸緩衝液等が用いられる。

免疫物質感作担体粒子懸濁液に添加されるアルブミン等の安定化剤の添加量は前記の範囲内で行われ、例えば、懸濁液中の免疫物質感作担体粒子の濃度が5% (W/V、以下特に明示のない限り同じ)の場合、アルブミン及び/又はデキストランをその合計量が3~20%程度となるように添加し、さらに必要に応じて、マンニトール、ソルビトール、イノシトール及び/又はアミノ酸を1~20%程度、クエン酸塩を0.05~0.25M程度となるように添加する。

上記の安定化剤が添加された免疫物質感作担体粒子懸濁液の凍結乾燥は慣用の方法にて行われ、例えば、該懸濁液を適当なバイアルに分注した後、

予め-40~-45℃程度に冷却された凍結乾燥器内に配置し、24~48時間程度真空凍結乾燥し、次いで乾燥空気又は空素置換した後、バイアルを密封することにより行われる。

かくして得られた本発明の免疫学的凝集反応試薬は、その使用に際して、水又は適当な希釈液を加えて再懸濁させ、免疫物質感作担体粒子濃度が0.3~0.6%（好ましくは0.5%）程度の懸濁液となるように調整して用いられる。

本発明の免疫学的凝集反応試薬を用いて測定される測定対象物質は特に限定されず、種々の抗原、抗体、ハブテン、薬剤等の測定に用いることができる。なお、不溶性人工担体粒子上に感作される、これら測定対象物質に対応する抗体【ポリクローン抗体若しくはモノクローナル抗体又はそれらのF(ab')₂画分】又は抗原は慣用の方法にて調製することができ、また測定対象物質がハブテン等の免疫原性のない物質の場合には、アルブミン、グロブリン、ヘモグロビン等の慣用のキャリアーと結合させて免疫抗原を調製した後、常法

感作用担体として高比重複合体粒子（徳山曹達製、直径1.8μm、比重1.5）を用い、ヒトHBsAg（B型肝炎ウイルス表面抗原）陽性血漿より、60℃、10時間のウイルス不活化処理、硫安・エアロジル・PEG分画、ゲルクロマトグラフィー及び密度勾配超遠心分離で精製されたHBsAgを適量混合し、37℃の恒温水槽中で10分間感作した。次いで0.15M食塩加リン酸緩衝液で遠心洗浄を行い、未感作HBsAgを除去した後、アルブミン（又は動物血清）を添加して未反応の表面をプロッキング処理した。このようにしてHBsAg感作粒子を調製した。

実施例1

製造例1で得られたHBsAg感作粒子の5%懸濁液（溶媒：0.15M食塩加リン酸緩衝液、pH7.0、以下、単に「PBS」という）に、熱処理ウシアルブミン（最終濃度で5%）とマンニトール（最終濃度で5%）をえた後、必要に応じてpHを7.0±0.2に再調整した。得られた懸濁液をバイアルに分注した後、-40℃~

の抗体産生法により抗体を得ることができる。

【発明の作用・効果】

本発明の免疫学的凝集反応試薬及び製法によれば、安定化剤としてアルブミン及び／又はデキストランが添加され、凍結乾燥時及び保存時における免疫物質感作担体粒子の劣化等を防止することができる、凍結乾燥前の免疫物質感作担体粒子と同様な感度、特異性、再現性、判定像の明瞭性等を長時間維持することができ、保存安定性が著しく改善されるという効果を奏する。特に、アルブミン及び／又はデキストランと共にマンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及び／又はアミノ酸を用いた場合には、高温における保存安定性の向上を図ることができるという効果を奏する。

【実施例】

以下、製造例及び実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

製造例1

-45℃に冷却した凍結乾燥器内に配置し、減圧下で24時間凍結乾燥した。

次いで、HBs抗体陽性検体及びHBs抗体陰性検体を用いた間接凝集反応試験法により、凍結乾燥前後における抗原感作担体粒子の感度、特異性、再現性及び判定像の明瞭性を比較試験したが、凍結乾燥前後で差は認められなかった。なお、感度の試験は、常法に従って、陽性検体を倍々希釈した希釈列を作成し、感作担体粒子と反応させ凝集を示す最高希釈倍数で評価した。特異性の試験は陰性検体を用いて非特異反応を評価した。再現性の試験は、複数回の試験における試験結果の再現性を評価した。判定像の明瞭性は、凝集体像の明瞭さを目視により評価した。

また、室温での保存安定性を試験したが、3ヶ月以上の品質維持ができることが判明し、さらにその際、溶解時の溶状は良好であり、漏り、沈澱物等は認められなかった。

実施例2

製造例1で調製したHBsAg感作粒子の5%

懸濁液（溶媒：PBS）に、デキストラン（最終濃度で5%）とアルギニン（最終濃度で0.05M）を加えた後、必要に応じてpHを7.0±0.2に再調整した。得られた懸濁液をバイアルに分注し、実施例1と同様に凍結乾燥した。

次いで、実施例1と同様にして、間接凝集反応試験法により、凍結乾燥前後における抗原感作粗体粒子の感度、特異性、再現性及び判定像の明瞭性を比較試験したが、凍結乾燥前後で差は認められなかった。

実施例3

製造例1で調製したHBsAg感作粒子の5%懸濁液（溶媒：PBS）に、デキストラン（最終濃度で7%）とイノシトール（最終濃度で1%）を加えた後、必要に応じてpHを7.0±0.2に再調整した。得られた懸濁液をバイアルに分注し、実施例1と同様に凍結乾燥した。

次いで、実施例1と同様にして、間接凝集反応試験法により、凍結乾燥前後における抗原感作粗体粒子の感度、特異性、再現性及び判定像の明瞭

性を比較試験したが、凍結乾燥前後で差は認められなかった。

実施例4

製造例1で調製したHBsAg感作粒子の5%懸濁液（溶媒：PBS）に、後記第1表に示される安定化剤を所定の最終濃度となるように添加した後、必要に応じてpHを7.0±0.2に再調整した。以下、実施例1と同様に凍結乾燥した。

次いで、実施例1と同様にして、間接凝集反応試験法により、凍結乾燥後における抗原感作粗体粒子の感度、特異性、再現性、判定像の明瞭性及び溶状を比較試験した。その結果を第1表に示す。

第1表から明らかなように、安定化剤を添加していない系では、凍結乾燥操作により全てが凝集を生じるようになり判定不能であったのに対し、本発明の凝集反応試薬は凍結乾燥前と同等の性能を示した。

(以下余白)

第1表

安 定 化 剂	感 度	特異性	再現性	判定像の明瞭性		溶状
				陽性像	陰性像	
凍 結 乾 燥 前	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
無 添 加	---	×	×	×	×	○
3 % ウ シ ア ル ブ ミ ン	1:1024	△	◎	◎	◎	◎
3 % 熱 处 理 ウ シ ア ル ブ ミ ン	1:1024	○	◎	◎	◎	◎
5 % 热 处 理 ウ シ ア ル ブ ミ ン	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
3 % 热 处 理 ウ シ ア ル ブ ミ ン + 5 % マ シ ニ ト ー ル	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
3 % ウ シ ア ル ブ ミ ン + 0.25 M ク エ ン 酸 塩	1:1024	○	◎	◎	◎	◎
5 % デ キ ス 特 ラ ン	1:1024	○	◎	◎	◎	◎
7 % デ キ ス 特 ラ ン	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
5 % デ キ ス 特 ラ ン + 0.25 M ク エ ン 酸 塩	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
5 % デ キ ス 特 ラ ン + 0.05 M ア ル ギ ニ ン	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎
7 % デ キ ス 特 ラ ン + 1 % イ ノ シ ト ー ル	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎

◎：良好 ○：普通 △：劣る ×：不良

クエン酸塩はクエン酸三ナトリウムを使用。

実施例5

製造例1で調製したH B s A g 感作粒子の5%懸濁液（溶媒：P B S）に、後記第2表に示される安定化剤を所定の最終濃度となるように添加した後、必要に応じてp Hを7.0±0.2に再調整した。次に、実施例1と同様に凍結乾燥し、窒素ガスを充填した後、密封した。かくして得られた凍結乾燥製剤を室温で3ヶ月間保存した。

次いで、実施例1と同様にして、間接凝聚反応試験法により、凍結乾燥直後と3ヶ月間保存後の抗原感作担体粒子の感度、特異性、再現性、判定像の明瞭性及び溶状を比較試験した。その結果を第2表に示す。

また、凍結乾燥製剤を再懸濁後、冷所（2~8°C）で3週間保存した抗原感作担体粒子の感度、及び凍結乾燥製剤を40°Cで3ヶ月間保存後の抗原感作担体粒子の判定像の明瞭性を試験した。その結果を第2表に併せて示す。

(以下余白)

第2表

安 定 化 剂	感 度		特異性	再現性	判 定 像 の 明 謐 性			溶 状	再懸濁3週間 後の感度 ^{#3}
	直 後	3ヶ月後			直 後	3ヶ月後 ^{#1}	3ヶ月後 ^{#2}		
1.5%熱処理ウシアルブミン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	○	◎	1:1024
5%熱処理ウシアルブミン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	○	◎	1:1024
3%熱処理ウシアルブミン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	○	◎	1:1024
2%熱処理ウシアルブミン	1:512	1:256	△	◎	△	△	×	◎	1:256
1.5%デキストラン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	○	◎	1:1024
7%デキストラン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	○	◎	1:1024
3%デキストラン+ 0.25Mクエン酸塩	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	1:1024
3%熱処理ウシアルブミン+ 5%マンニトール	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	1:1024
5%デキストラン+ 0.05Mアルギニン	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	1:1024
7%デキストラン+ 1%イノシトール	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	1:1024
5%熱処理ウシアルブミン+ 5%ソルビトール	1:1024	1:1024	◎	◎	◎	◎	◎	◎	1:1024

◎：良好 ○：普通 △：劣る ×：不良

*1：室温で3ヶ月保存 *2：40°Cで3ヶ月保存 *3：冷所（2~8°C）で3週間保存

クエン酸塩はクエン酸三ナトリウムを使用。

第2表から明らかなように、本発明の凝集反応試薬は保存安定性が極めて良好であり、特にマンニトール、ソルビトール、イノシトール、クエン酸及びアミノ酸を添加することにより高温における保存安定性が著しく改善されることが判明した。

特許出願人 株式会社ミドリ十字

代理人 弁理士 幸瀬 孝美



第1頁の続き

②発明者 大原 和宏 京都府福知山市長田野町2丁目11番地 株式会社ミドリ十字オサダノ工場内

②発明者 吉田 真木 京都府福知山市長田野町2丁目11番地 株式会社ミドリ十字オサダノ工場内

手 続 補 正 書 (自発)

平成元年12月11日

特許庁長官 吉田文毅殿

1 事件の表示

平成1年 特許願 第222447号

2 発明の名称

免疫学的凝集反応試薬及びその製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人
 住所 大阪市中央区今橋1丁目3番3号
 名称 株式会社 ミドリ十字
 代表者 須山忠和

4 代理人

住所 大阪市北区西天満5丁目13番3号
 高槻ビル北3号館6階 08(315)8021
 氏名 (8548)弁理士 廣瀬孝美

5 補正命令の日付 (自発)

6 補正により増加する請求項の数 なし

7 補正の対象

明細書中、「発明の詳細な説明」の欄

8 補正の内容

(1) 明細書第20頁第5行の後に、下記の文を追加する。

『実施例6

製造例1で調製したH B s A g 感作粒子の5%懸濁液 (溶媒: P B S) に、熱処理ウシアルブミン(最終濃度で10%)とデキストラン(最終濃度で5%)を加えた後、必要に応じてp Hを7.0±0.2に再調整した。得られた懸濁液をバイアルに分注し、実施例1と同様に凍結乾燥した。

次いで、実施例1と同様にして、間接凝集反応試験法により、凍結乾燥前後における抗原感作担体粒子の感度、特異性、再現性及び判定像の明瞭性を比較試験したが、凍結乾燥前後で差は認められなかった。さらに、上記組成の凍結乾燥剤は、陰性像が極めて鮮明であるという特長を有していた。

(以上)

